

行政院國家科學委員會專題研究計畫期末報告

大蒜精油及其有機含硫組成分在 streptozotocin 誘發
之糖尿病大鼠的抗糖尿病作用及相關機制探討(2/2)

Studies of the antidiabetic effects of garlic oil
and its organosulfur compounds on
streptozotocin-induced diabetic rats and the
related mechanisms(2/2)

計畫類別: 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號: NSC 90-2320-B-040-016

執行期間: 90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

計畫主持人: 劉承慈

執行單位: 私立中山醫學大學營養科學研究所

中華民國九十一年十月二十五日

一、中文摘要

為瞭解大蒜精油(GO)及其含硫成分 diallyl sulfide (DAS)、diallyl disulfide (DADS)、diallyl trisulfide (DATS)在糖尿病之降血糖及改善相關併發症發展之作用，並對其機制進行系統性探討，本研究在兩年期間以 STZ-誘發之糖尿病大鼠為模型進行四個部份的觀察。第一部分觀察這些成分對於動物空腹血糖值、口服葡萄糖耐受性(OGTT)及胰島素耐受性(ITT)之影響；第二部分觀察這些成分對於動物腎臟及眼部慢性併發症發生之影響；第三部分觀察這些成分對於動物肝細胞產生葡萄糖作用之影響；第四部分觀察這些成分對於動物肌肉組織葡萄糖利用率之影響。研究係由大鼠尾靜脈注射 STZ(65 mg/kg BW)誘發糖尿病，對照組注射載劑(citrate buffer, pH4.2)。STZ 組於誘發第三日確認糖尿病後隨機分為九組，分別隔日胃灌 GO (100, 200 mg/kg BW)、DAS (20, 40 mg/kg BW)、DADS (40, 80 mg/kg BW)、DATS (40, 80 mg/kg BW)或載劑(玉米油; CO)。在第二年度之實驗中，大蒜成分對 OGTT(1g glucose/kg BW)之急性作用係於誘發糖尿病後第五天第一次灌食時進行；OGTT 之慢性作用則於首次灌食後兩週時進行。對 ITT (1 Unit insulin/kg BW)之慢性作用係於首次灌食後十天進行。實驗動物於誘發後第三週犧牲，收集下腔靜脈血分析血漿胰島素、蛋白質糖化程度及游離脂肪酸濃度。另外取大鼠下肢的 soleus muscle，進行骨骼肌培養，測定骨骼肌將放射性 glucose 代謝為 CO₂、lactate 及 glycogen 之速率。結果顯示：(1) 灌食之各大蒜成分不影響空腹血糖值；(2) 灌食之各大蒜成分均無急性改善 OGTT 之作用；(3) 灌食後第二週 DAS、DADS 及 DATS 顯著改善 OGTT，且會促進胰島素之分泌；(4) DADS

80 及 DATS 40 顯著改善 ITT；(5) 誘發糖尿病後第三週時 DAS 及 DADS 顯著降低大鼠血漿蛋白質糖化程度，且空腹血漿胰島素濃度除了 DATS 80 外皆顯著高於 CO 組；(6) 誘發糖尿病後第三週時 DAS 20、DAS 40 及 DATS 40 組顯著降低糖尿病大鼠之血漿游離脂肪酸濃度；(7) 誘發糖尿病後第三週時骨骼肌葡萄糖氧化受 DAS 40 及 DADS 40 之促進，且肝糖生成受 DAS、DADS 及 DATS 之促進。綜合本研究本(第二)年度之研究成果可得知：在 STZ 誘發之糖尿病動物模型中，灌食大蒜精油及其活性成分，雖無急性降血糖之作用，但灌食二週 DAS、DADS 及 DATS 即能改善血漿蛋白質糖化程度，而其作用機制包含改善葡萄糖耐受性及促進胰島素分泌、降低血漿游離脂肪酸及增加胰島素所刺激骨骼肌對於葡萄糖之利用。

關鍵字：大蒜、糖尿病、口服葡萄糖耐受測試、胰島素耐受測試、蛋白質糖化、游離脂肪酸、骨骼肌、葡萄糖利用率

Abstract

The aims of the present study are to understand the antidiabetic effects of garlic oil and its organosulfur compounds and the related mechanisms. To this end, the present study had carried out the following four parts of investigations in two years by using an STZ-DM model in rats. Firstly, short-term effects on OGTT and long-term effects on fasting blood glucose level, OGTT and ITT. Secondly, effects on the development of chronic DM complications including kidney and eyes problem. Thirdly, effects on glucose generation rate in hepatocyte. Finally, effects on glucose utilization

rate in skeletal muscle. Rats were injected with STZ(65 mg/kg BW; i.v.). Control rats were injected with vehicle (citrate buffer, pH4.2). Three days after the induction, rats confirmed to be DM were randomly assigned to groups and fed every other day with GO (100, 200 mg/kg BW), DAS (20, 40 mg/kg BW), DADS (40, 80 mg/kg BW), DATS (40, 80 mg/kg BW). Control normal and DM rats were treated with the vehicle, corn oil, for the same period. Acute effects on OGTT(1g glucose/kg BW) were carried out at first time when these components were introduced to rats at 5 days after STZ injection. Chronic effects on OGTT were carried out at two weeks after the first feeding. Chronic effects on ITT (1 Unit insulin/kg BW) were investigated at 10 days after the first feeding. All animals were killed at 3 weeks after the injection of STZ or vehicle and blood were collected for plasma levels of insulin, glycosylated protein, and free fatty acid. Furthermore, soleus muscle from these animals were prepared and incubated with radiolabelled glucose for glucose metabolism rats to CO₂, lactate and glycogen. Major finding of the present study include: (1) GO and its ornanosulfur compounds did not affect fasting blood glucose level; (2) GO and its ornanosulfur compounds did not acutely affect OGTT; (3) at 2 weeks after the feeding of DAS, DADS or DATS significantly improve OGTT and insulin secretion; (4) DADS 80 and DATS 40 significantly improve ITT; (5) at 3 weeks after the induction of DM, DAS and DADS significantly decreased glycosylated protein levels in plasma, in

addition, fasting insulin levels in plasma in all treated groups, except for DATS 80, were all increased; (6) at 3 weeks after the induction of DM, DAS 20, DAS 40 and DATS 40 significantly decreased free fatty acid level in plasma; (7) at 3 weeks after the induction of DM, DAS 40 and DADS 40 improved glucose oxidation in skeletal muscle, in addition, glycogen synthesis from glucose in skeletal muscle was also improved by DAS, DADS and DATS. In summary the present study demonstrated that in an STZ-DM model, the feeding of GO and its ornanosulfur compounds is not able to decrease blood glucose acutely. However, two weeks of feeding of DAS, DADS or DATS is able to decrease glycosylated protein levels in plasma. Possible mechanisms for GO and its ornanosulfur compounds include: improving glucose tolerance, increasing plasma insulin level, decreasing plasma free fatty acid level and increasing insulin stimulated glucose utilization rate in skeletal muscle.

關鍵字:Garlic Diabetes Oral glucose tolerance test Insulin tolerance test glycosylated protein free fatty acid skeletal muscle glucose utilization rate

二、緣由與目的

糖尿病在已開發國家中均排名十大主要死亡原因之列，且在全世界盛行率都有逐漸增多的趨勢。糖尿病及其併發症之高致死率及導致殘疾所消耗的社會成本，使得世界各國均致力研究預防及治療糖尿病的方法。造成糖尿病的發生及發展的主要原因包括：胰島素分泌不足及週邊對於胰島素調節作用產生抗拒性進而使患者受到糖

尿病慢性併發症的威脅。利用植物治療糖尿病的已知方法可回溯至約 1550 BC 之 Ebers papyrus 時期。全世界有許多利用傳統植物之糖尿病防治法。雖然歐美社會在引入胰島素療法後糖尿病傳統療法之使用已大為減少，但仍有某些傳統植物之應用繼續被採納用於預防之目的。而在開發中國家，傳統糖尿病療法仍是主要治療型態。世界衛生組織建議糖尿病之傳統植物療法值得加以探討，但目前僅有少數傳統植物獲得科學或醫學上之研究。過去已有許多研究顯示大蒜具有多重生物學作用，包括抗血管硬化、抗氧化、降血脂、降血壓等等，這些均顯示大蒜能提供糖尿病慢性併發症之防治方法¹。而雖然也有文獻提出大蒜之降血糖作用，但由於過去的研究並未釐清大蒜在抗糖尿病作用上之功能性成分及相關作用機制，故本研究針對此加以探討。

已知大蒜水萃物與數種有機溶劑之萃取物在口服葡萄糖耐受試驗中均呈現急性降血糖作用^{2,3}，而大蒜精油的前驅物 S-allyl cysteine sulphoxide (SACS) 在糖尿病動物也具有降血糖效果⁴。然而，Swanston-Flatt 等人利用 streptozotocin (STZ) 誘發的糖尿病動物觀察了大蒜及其他數種藥性植物的降血糖作用，雖然觀察到多種植物之降血糖作用，卻發現大蒜方面的效果不佳⁵。由於該研究是以均質的大蒜粉末攪入飼料中(為飼料重之 6.25%)，因而並不足以否定大蒜中的成分在降血糖上的作用。新鮮大蒜水萃物主要功能性成分大蒜素相當不穩定，在室溫下放置 20 小時後幾乎都分解成 diallyl sulfide (DAS)，diallyl disulfide (DADS)，diallyl trisulfide (DATS) 等精油成分⁶。而這些成分也是大蒜精油的主要功能性成分，因此本研究之目的之一是探討

大蒜精油及上述三種成分之抗糖尿病作用。

在大蒜降血糖之作用機制方面，過去其他學者的研究幾乎都只針對其促進胰島素釋放的作用觀察，在其對於周邊組織細胞的葡萄糖代謝方面之觀察則尚付之闕如。我們曾於本計畫執行第一年度期間觀察大蒜精油及 DAS, DADS, DATS 對於肝細胞生成葡萄糖之抑制作用。而在胰島素作用下，骨骼肌是體內消耗葡萄糖之主要組織，此組織在葡萄糖動態平衡系統中扮演重要角色。在某些糖尿病狀態下，由於胰島素作用之缺損使肌肉對葡萄糖利用減少，此是造成高血糖症成立之主要原因之一。因此本研究之目的之二是探討上述大蒜成分對於骨骼肌將葡萄糖代謝為 CO₂、乳酸、肝糖之速率的影響。另外，血液中游離脂肪酸之增加透過數種代謝中間物抑制骨骼肌對於葡萄糖之利用率，也是造成胰島素阻抗性之原因之一，因此在造成高血糖之胰島素阻抗性上也扮演重要角色⁷。由於大蒜具有調節血脂的功能，故本研究亦觀察上述大蒜成分對於血漿中游離脂肪酸含量之影響。

三、結果與討論

(一) 以 streptozotocin (STZ) 誘發胰島素依賴性 (IDDM) 大鼠之動物模型特徵

由於在上年度我們採用之實驗大鼠體重對於進行骨骼肌培養之 ex vivo 實驗而言體重過重，故於本(第二)年度改以週齡較小，體重較輕之大鼠進行。由於實驗動物之週齡/體重可能影響 STZ-DM 模型及 OGTT, ITT 實驗結果，故本年度重新觀察紀錄由體重 125 ± 7 g 大鼠建立之 STZ-DM 結果。根據文獻指出使用 STZ 誘發實驗動物糖尿病時，動物的體重及 STZ 劑量很重要，低劑量 STZ (40 mg/kg BW) 會造成

二十四小時內的急性高血糖反應；而高劑量 STZ(>60 mg/kg BW)不僅會造成二十四小時內急性高血糖反應，也會引發慢性、持續性高血糖現象。在體重方面，如要達到相似之高血糖程度，誘發體重越大之動物所需的 STZ 劑量越少，例如誘發 150g 老鼠之 STZ 劑量只需誘發 50g 老鼠之 STZ 劑量的一半⁸。因此，本實驗使用 65 mg/kg BW STZ 來誘發糖尿病，實驗動物在以 STZ 或載劑誘發後第三天將大鼠關入代謝籠中，收集 24 小時尿液，以尿糖檢測試紙可測得高尿糖反應，且呈現出糖尿病的典型症狀多吃、多喝及多尿，表示有誘發糖尿病成功。實驗期間糖尿病 CO 組大鼠飲水量、攝食量及總尿量皆顯著高於控制組大鼠，而至誘發後第一週起體重也顯著低於控制組大鼠，而這些糖尿病症狀一直持續至犧牲前。其他灌食 GO 或其活性成分組別之動物，體重、飲水量、攝食量及總尿量自誘發後到犧牲前皆與 CO 組無顯著差異，表示灌食 GO 或其活性成分二週期間無法顯著改善糖尿病之體重減輕及多吃、多喝、多尿症狀(表 1)。此動物模型之特徵與上年度較大週齡之大鼠(體重 240±13 g)相似。

(二) 大蒜精油及 DAS, DADS, DATS 灌食對於 DM 大鼠血糖控制之影響

空腹高血糖是糖尿病的特徵之一，也是糖尿病的診斷標準之一。在實驗期間糖尿病 CO 組均顯著高於控制組大鼠，此結果為 STZ 誘發後所造成之現象(圖 1)。過去有文獻指出給予 Alloxan 誘發之糖尿病小鼠餵食 ethanol 萃取之大蒜成分(45 mg/kg BW)達 28 天後，可顯著降低其空腹血糖值⁹。但在本實驗中，灌食 GO 或其活性成分之組別與 CO 組間均無顯著差異(圖 1)。在本實驗中並未觀察到 GO 及其活性成份具有改善糖尿病大鼠之

空腹血糖值之作用，但單一時間點之血糖值並無法確切表示糖尿病大鼠之血糖控制情形。因而本研究亦測量糖尿病大鼠血漿蛋白質糖化程度，因為血漿白蛋白的半衰期為一至二星期，所以血漿蛋白質糖化程度可用來做為過去一至二星期血糖控制之指標¹⁰，而本實驗糖尿病大鼠其糖尿病病史為三週，正好適合使用此種分析法。過去有報告指出給予以 Alloxan 誘發之糖尿病大鼠餵食大蒜成分中之 SACS(200 mg/kg BW)一個月後顯著降低糖尿病大鼠血漿之糖化血紅色素且其降低效果與給予降血糖藥 glibenclamide 及胰島素組相似¹¹。在本實驗之結果發現灌食 DAS、DADS 及 DATS 皆可降低糖尿病蛋白質糖化程度，且降至與控制組大鼠相似(圖 2)；此結果顯示灌食 GO 或其活性成分之組別在過去三週內其整體血糖控制情形較糖尿病組好，因為若血糖控制不良而長期處於高血糖狀態，會造成葡萄糖上的醛基和酮基與血液或組織間蛋白質的胺基進行非酵素性的反應，也就是梅納反應，進而生成 AGEs，因此，若糖尿病大鼠血漿蛋白質糖化之程度越低則表示其整體血糖控制獲得改善。從血漿蛋白質糖化程度之測量結果得知灌食 GO 或其活性成分可以改善糖尿病大鼠整體血糖控制情形。

(三) 對 OGTT 之急、慢性作用

葡萄糖耐受性測試(OGTT)是被用來診斷糖尿病的方式之一，若同時檢測 OGTT 期間血糖及胰島素濃度變化，則可觀察到外來葡萄糖所刺激之胰島素分泌及葡萄糖耐受性；單一口服 GO 或其活性成分測試中顯示，葡萄糖耐受性在 GO 或其活性成分與 CO 組間並無顯著差異，表示 GO 或其活性成分並無急性改善口服葡萄糖耐受性之作用；但在長期灌食 GO 或其活性成分二

週後之葡萄糖耐受性測試中，DAS、DADS 及 DATS 即有改善口服葡萄糖耐受性之效應(圖 3)。且其改善口服葡萄糖耐受性之作用應與刺激胰島素之分泌有關(圖 4)，此結果與過去其他學者對於 SACS 作用之觀察結果相似¹¹；後者證實 SASC 具有促進體外培養之大鼠胰臟-β細胞分泌胰島素之作用。

(四) 對 ITT 之慢性作用

為評估葡萄糖清除對於胰島素作用之敏感性，本研究進行胰島素耐受試驗(ITT)，此係在動物灌食大蒜精油或其有機含硫成分後第十日利用腹內(ip)注射胰島素(1 unit/kg BW)，繼而在如圖 5 所示之間隔時間由尾靜脈抽血並測定血漿葡萄糖濃度。胰島素耐受性測試(ITT)的目的是藉由外來胰島素之降血糖作用來觀察動物對胰島素反應之敏感性¹²。在圖 5 之結果雖然顯示本研究之糖尿病動物在注射胰島素之後血糖降低的幅度較控制組大，但若以零點血糖質為基礎計算血糖下降百分比可發現，在外來胰島素作用的兩小時內 DM 組血糖僅降低 19%，而控制組血糖降低 28%，兩組間相差約 10%；即 DM 大鼠顯示發生胰島素阻抗性。而經以 GO 餵食後之動物呈現改善之胰島素反應其在同一觀察期間血糖濃度降低了 37%。此外，胰島素在 DAS 組降低血糖 35~42%；在 DADS 組降低血糖 17~26%；在 DATS 組降低血糖 25~32%，故以 GO 與 DAS 對糖尿病大鼠之胰島素敏感性改善最多，甚至優於控制組。

(五) 對血漿游離脂肪酸濃度之影響

不論在正常或糖尿病人，在生理學範圍內之血清游離脂肪酸濃度上升會抑制胰島素刺激之周邊葡萄糖攝取，且此作用是游離脂肪酸濃度依賴性的。有兩種機制被提出：1) 在對動物輸注游離脂肪酸後 3-4 h 會抑制葡萄

糖運輸或其磷酸化作用，及 2) 在對動物輸注游離脂肪酸後 4-6 h 會降低肌肉肝糖合成酶活性^{13,14}。在禁食的狀態下，血漿游離脂肪酸主要是來自脂肪組織之脂質分解作用所產生，過去有文獻指出，在 Zucker rats(由於基因缺陷所導致糖尿病之動物模型)之胰臟蘭氏小島的培養中發現，高濃度之游離脂肪酸會降低高血糖所刺激之胰島素分泌¹⁵，其他文獻也指出，當血漿的游離脂肪酸升高，胰島素的敏感性會降低，因而造成胰島素抗拒性¹⁶。

本實驗結果顯示 GO 及其活性成分的確具有降低糖尿病大鼠血漿游離脂肪酸之作用(圖 6)，其中 DADS、高劑量之 DATS 及 GO 組血漿游離脂肪酸降至與控制組大鼠相同，而此結果可部分解釋 DADS 及 DATS 促進胰島素敏感性之機制。由於本研究未發現空腹血糖明顯受到灌食 GO 及其活性成分之改善，但發現其改善 ITT 及 OGTT 且反映在對整體血糖控制之血液蛋白質糖化程度指標上，因而推論其主要改善餐後血糖，而餐後血糖之控制主要與骨骼肌對於葡萄糖之利用率有關。

(六) Ex vivo 對於骨骼肌葡萄糖利用率之影響

骨骼肌是體內主要利用葡萄糖之組織，其對於葡萄糖之利用方式有三種，包含肝糖生成、葡萄糖氧化及乳酸生成¹⁷。根據文獻指出無論是第一型或第二型之糖尿病人其對於葡萄糖之利用是受阻礙的¹⁸。

根據文獻指出由 STZ 所誘發之糖尿病大鼠，胰島素所刺激骨骼肌對於葡萄糖之利用率，比正常大鼠低了 35%¹⁹，在本實驗中比較糖尿病 CO 組與控制組大鼠對於胰島素所促進骨骼肌葡萄糖利用之差異，結果顯示，CO 組在肝糖生成、葡萄糖氧化顯著低於

正常大鼠，但是在乳酸生成則無顯著差異。從本實驗結果推測 STZ 誘發之糖尿病大鼠其葡萄糖利用率降低其中有部分原因是因為肝糖生成及葡萄糖氧化受損所致。

在灌食 GO 及其活性成分之組別，可以觀察到高劑量 DAS 及低劑量 DADS 可促進葡萄糖氧化，且 DAS、DADS 及 DATS 組均有促進肝糖生成之作用(圖 7);過去有報告指出給予以 Alloxan 誘發之糖尿病大鼠餵食大蒜成分中之 SACS (S-allylcysteine sulfoxide)(200 mg/kg BW)一個月後，於體內注射 ^{14}C -glucose 後二小時，發現餵食 SACS 組會促進肝臟之肝糖合成²⁰，此結果與我們在肌肉所得到之結果相似。

四、計畫成果自評

綜合本研究本(第二)年度之研究成果可得知：在 STZ 誘發之糖尿病動物模型中，灌食大蒜精油及其活性成分，雖無急性降血糖之作用，但灌食二週 DAS、DADS 及 DATS 即能改善血漿蛋白質糖化程度，且長期(16 週)灌食 GO 及 DATS 尚且能改善糖尿病空腹血糖值及其慢性病發腎病變及白內障併發症之發生率(第一年度研究結果)，而其作用機制包含改善葡萄糖耐受性及促進胰島素分泌、降低血漿游離脂肪酸、抑制肝細胞之葡萄糖新生作用(第一年度研究結果)及增加胰島素所刺激骨骼肌對於葡萄糖之利用。本研究計畫之執行結果達成預計成果九成以上。在學術成果方面，本研究明確提出(1) 大蒜精油及其有機含硫成分在降低血糖的組成分之降血糖功能；(2) 大蒜精油及其有機含硫成分之降血糖機制與改善胰島素抗拒性有關；(3) 大蒜精油及其有機含硫成分之降血糖機制與改善肝臟及骨骼肌葡萄糖代謝有關；(4) 大蒜精油及其有機含硫

成分之降血糖機制與降低血漿游離脂肪酸含量有關。未來，對於這些成分之上述作用的分子機制值得進一步探討。此外，過去已知大蒜尚具有多項獨立於降血糖作用以外的生理活性，包括抗氧化、降血脂、降血壓、抗凝血等作用，但過去其他學者的研究，均未針對糖尿病模型下大蒜延緩糖尿病併發症的部分加以觀察。本研究另一項具體成果是發現大蒜精油及其含硫成分於改善糖尿病腎臟病變及白內障發展，係獨立於血糖控制之機制以外，即本研究結果提出，大蒜之其他生物學活性(例如抗氧化活性)，對於糖尿病慢性併發症之防治上有其重要角色，值得未來進一步探討。

由目前全世界糖尿病盛行率及死亡率之逐年增加看來，目前的防治法並未能有效降低糖尿病及其慢性併發症的威脅。而本研究之結果在大蒜精油在降低血糖及改善併發症發展方面提供了更多更完整的數據，利於未來開發大蒜在糖尿病治療之用途。

參考文獻

1. Agarwa KC. 1996. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med. Res. Rev.* 16, 111.
2. Jain RC, Vyas CR and Mahatma OP. 1973. Hypoglycemic action of onion and garlic. *Lencet* 2, 1491.
3. Jain RC and Vyas CR. 1975. Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *Am. J. Clin. Nutr.* 28, 684.
4. Sheela CG and Augusti KT. 1992. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* 30, 523.
5. Swanson-Flatt SK, Day C, Bailey CJ and Flatt PR. 1990. Traditional plant treatments for diabetes.

- Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia* 33(8), 462.
6. Broodnitz MH, Pascale JV and Derslice LV. 1971. Flavor components of garlic extract. *J. Agric. Food Chem.* 19, 273.
 7. Butler et al. 2001. elevated plasma non-esterified fatty acid levels and insulin secretion in non-diabetic relatives of type 2 diabetic patients. *Clinical endocrinology* 55, 349-355
 8. Masiello P, DePaoli A, Bergamini E. 1975. Age-dependent changes in the sensitivity of the rat to a diabetogenic agent (streptozotocin). *Endocrinology*, 96: 787.
 9. Kumar GR. and Reddy KP. 1999. Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (*Allium sativum* Linn.) treatment. *Ind. J Exp. Biol.*, 37: 662.
 10. Baker JR, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN. 1983. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*, 287: 863.
 11. Augusti KT. and Sheela CG. 1996. Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia* 52: 115.
 12. Jimenez-Chillaron JC, Telemaque-Potts S, Gomez-Valades AG, Anderson P, Newgard CB and Gomez-Foix AM. 2002. Glucokinase Gene transfer to Skeletal Muscle of Diabetic Zucker Fatty Rats Improves Insulin-Sensitive Glucose Uptake. *Metabolism* 51, 121.
 13. Boden G. 1997. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 45, 3.
 14. Ferrannini MJ and Holloszy JO. 1983. Inhibition of glucose uptake and glycogenolysis by availability of oleate in well-oxygenated perfused skeletal muscle. *Biochem. J.*, 168: 161.
 15. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD and Unger RH. 1994. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 91: 10878.
 16. Kruszynska YT, McCormack JG and McIntyre N. 1991. Effect of glycogen stores and non-esterified fatty acid availability on insulin-stimulated glucose metabolism and tissue pyruvate dehydrogenase activity in the rats. *Diabetologia*, 34: 205.
 17. Crettaz M, Prentki M, Zaninetti D and Jeanrenaud B. 1980. Insulin resistance in soleus muscle from obese Zucker rats. *Biochem. J.* 186: 525.
 18. DeFronzo RA, Hendler R and Simonson D. 1982. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31: 795.
 19. Maegawa H, Kobayashi M, Watanabe N, Ishibashi O, Takata Y,

- Kitamura E and Shigeta Y. 1986.
Effect of duration of diabetic state
on insulin action in isolated rat
soleus muscle. *Metabolism* 35:
499.
20. Sheela CG, Kumud K. and Augusti
KT. 1995. Anti-diabetic effects of
onion and garlic sulfoxide amino
acids in rats. *Planta. Med.* 61: 356.

附圖與附表

表 1. 控制組大鼠與以 STZ 誘發糖尿病大鼠並灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 之大鼠在不
同時間點之體重、食量、飲水量及尿量變化情形

組別	體重(g)	飼料攝取量(g/24 hrs)	飲水量(ml/24 hrs)	排尿量(ml/24 hrs)
第 0 週				
Control	120± 11	19± 4	29± 9	13± 4
CO	126± 4	19± 3	30± 6	13± 3
DAS 20	124± 4	19± 1	27± 9	11± 2
DAS 40	124± 9	19± 2	30± 6	11± 5
DADS 40	127± 4	17± 2	29± 8	9± 3
DADS 80	125± 6	17± 2	26± 9	11± 5
DATS 40	125± 11	18± 3	30± 8	12± 3
DATS 80	128± 7	18± 3	37± 6	16± 5
GO 100	126± 8	17± 4	32± 9	12± 8
GO 200	127± 9	19± 2	29± 7	11± 2
誘發後第 3 天				
Control	160± 12	24± 4	43± 5	18± 14
CO	154± 12	29± 4*	118± 40*	82± 33*
DAS 20	153± 11	29± 5*	125± 39*	93± 27*
DAS 40	156± 12	27± 4*	96± 33*	89± 25*
DADS 40	155± 9	28± 4*	109± 38*	85± 25*
DADS 80	151± 14	27± 1*	100± 23*	79± 21*
DATS 40	148± 10	30± 6*	123± 29*	95± 21*
DATS 80	149± 14	31± 8*	139± 38*	108± 35*
GO 100	156± 8	31± 4*	112± 43*	85± 50*
GO 200	157± 8	30± 8*	111± 51*	83± 46*

續表 I

組別	體重(g)	飼料攝取量(g/24 hrs)	飲水量(ml/24 hrs)	排尿量(ml/24 hrs)
第 1 週				
Control	202± 17	24± 3	37± 6	18± 4
CO	183± 20*	35± 8*	138± 64*	115± 54*
DAS 20	187± 14*	32± 7*	114± 42*	114± 42*
DAS 40	182± 12*	35± 4*	106± 30*	106± 30*
DADS 40	188± 11*	33± 2*	101± 28*	101± 28*
DADS 80	179± 13*	33± 3*	104± 35*	104± 35*
DATS 40	174± 22*	34± 4*	131± 24*	131± 24*
DATS 80	177± 21*	34± 3*	115± 50*	117± 33*
GO 100	185± 10*	33± 4*	139± 41*	115± 30*
GO 200	186± 8*	33± 5*	106± 61*	92± 49*
第 2 週				
Control	251± 22*	24± 2	35± 8	20± 7
CO	214± 23*	35± 9*	118± 53*	102± 53*
DAS 20	214± 15*	35± 4*	131± 11*	127± 16*
DAS 40	214± 16*	37± 5*	136± 37*	130± 30*
DADS 40	205± 34*	35± 4*	136± 39*	122± 30*
DADS 80	198± 28*	32± 4*	111± 35*	103± 39*
DATS 40	205± 32*	29± 11*	93± 27*	86± 22*
DATS 80	207± 29*	36± 3*	141± 37*	131± 34*
GO 100	212± 15*	34± 7*	109± 47*	109± 40*
GO 200	214± 11*	32± 5*	119± 26*	106± 27*

續表 1

組別	體重(g)	飼料攝取量(g/24 hrs)	飲水量(ml/24 hrs)	排尿量(ml/24 hrs)
犧牲前				
Control	264± 26	25± 2	33± 13	19± 8
CO	224± 31*	36± 8*	145± 56*	130± 44*
DAS 20	223± 14*	39± 5*	141± 44*	135± 37*
DAS 40	230± 16*	36± 8*	130± 60*	106± 54*
DADS 40	217± 30*	30± 9*	114± 50*	91± 38*
DADS 80	206± 24*	29± 9*	125± 57*	65± 64*
DATS 40	205± 25*	35± 3*	137± 22*	128± 37*
DATS 80	214± 34*	35± 6*	143± 24*	135± 17*
GO 100	226± 22*	33± 9*	122± 60*	103± 60*
GO 200	222± 15*	36± 3*	131± 45*	117± 43*

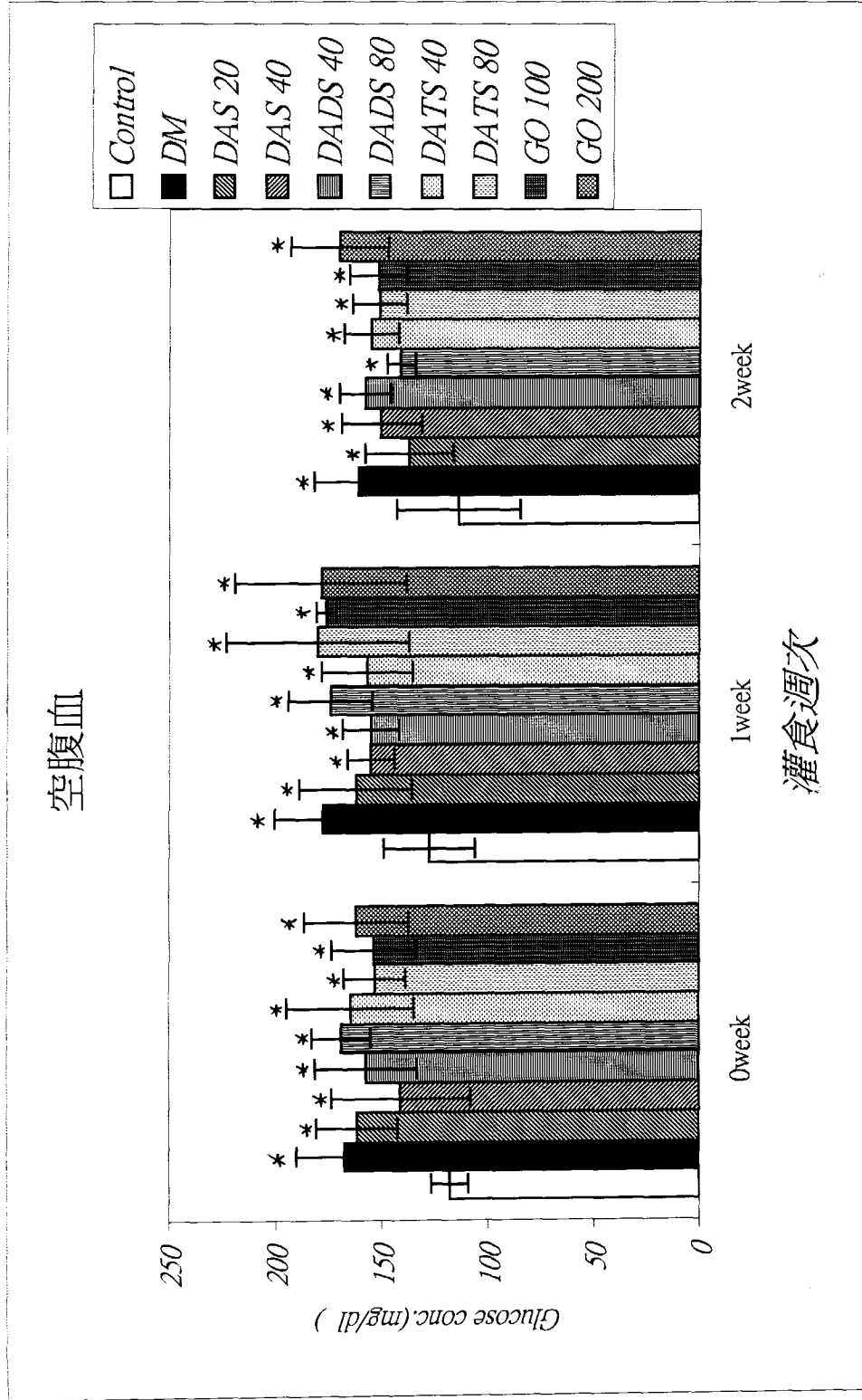


Fig 1. 控制組大鼠與以 STZ 誘發糖尿病大鼠並灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 灌食之大鼠在不同時間點之空腹血糖值

Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20, DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20, DAS 40mg/kg BW, DADS 40, DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40, DADS 80mg/kg BW, DATS 40, DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40, DATS 80mg/kg BW, GO 100, GO 200-糖尿病+灌食 GO 100, GO 200mg/kg BW; 數據表示方式為平均值±標準差. 樣本數 4-6; 資料以 Independent-Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。* 表示與 Control 組有顯著差異 (#表示與 CO 組有顯著差異 (p<0.05))

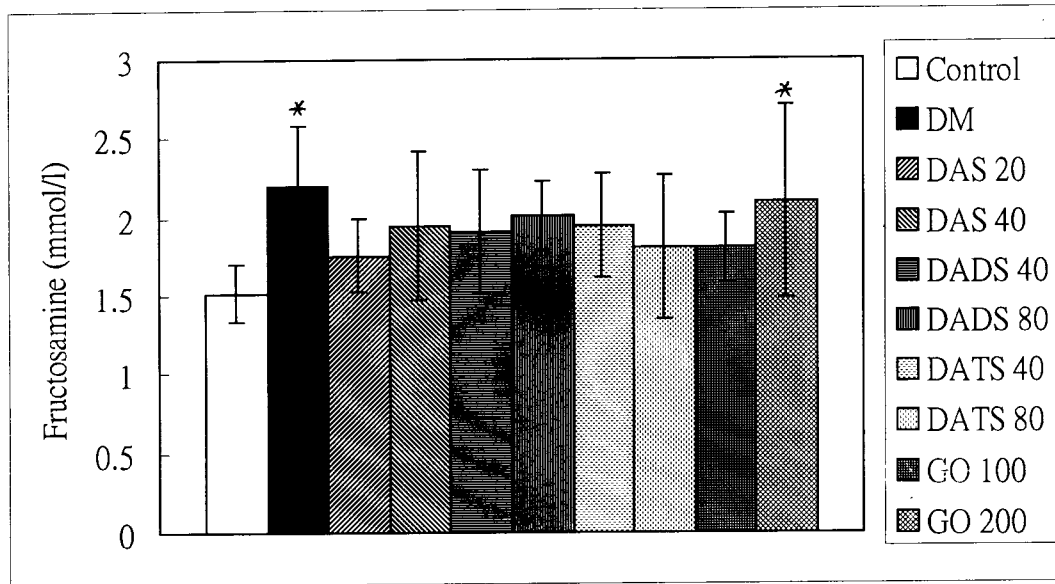


Fig 2. 正常大鼠與以 STZ 誘發糖尿病大鼠並灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 灌食之大鼠在灌食後第二週空腹血中葡萄糖胺之濃度
Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20、DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20、DAS 40 mg/kg BW, DADS 40、DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40、DADS 80 mg/kg BW, DATS 40、DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40、DATS 80 mg/kg BW, GO 100、GO 200-糖尿病+灌食 GO 100、GO 200 mg/kg BW;數據表示方式為平均值±標準差;樣本數 4-6;資料以 Independent-Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。*表示與 Control 組有顯著差異。#表示與 CO 組有顯著差異(p<0.05)

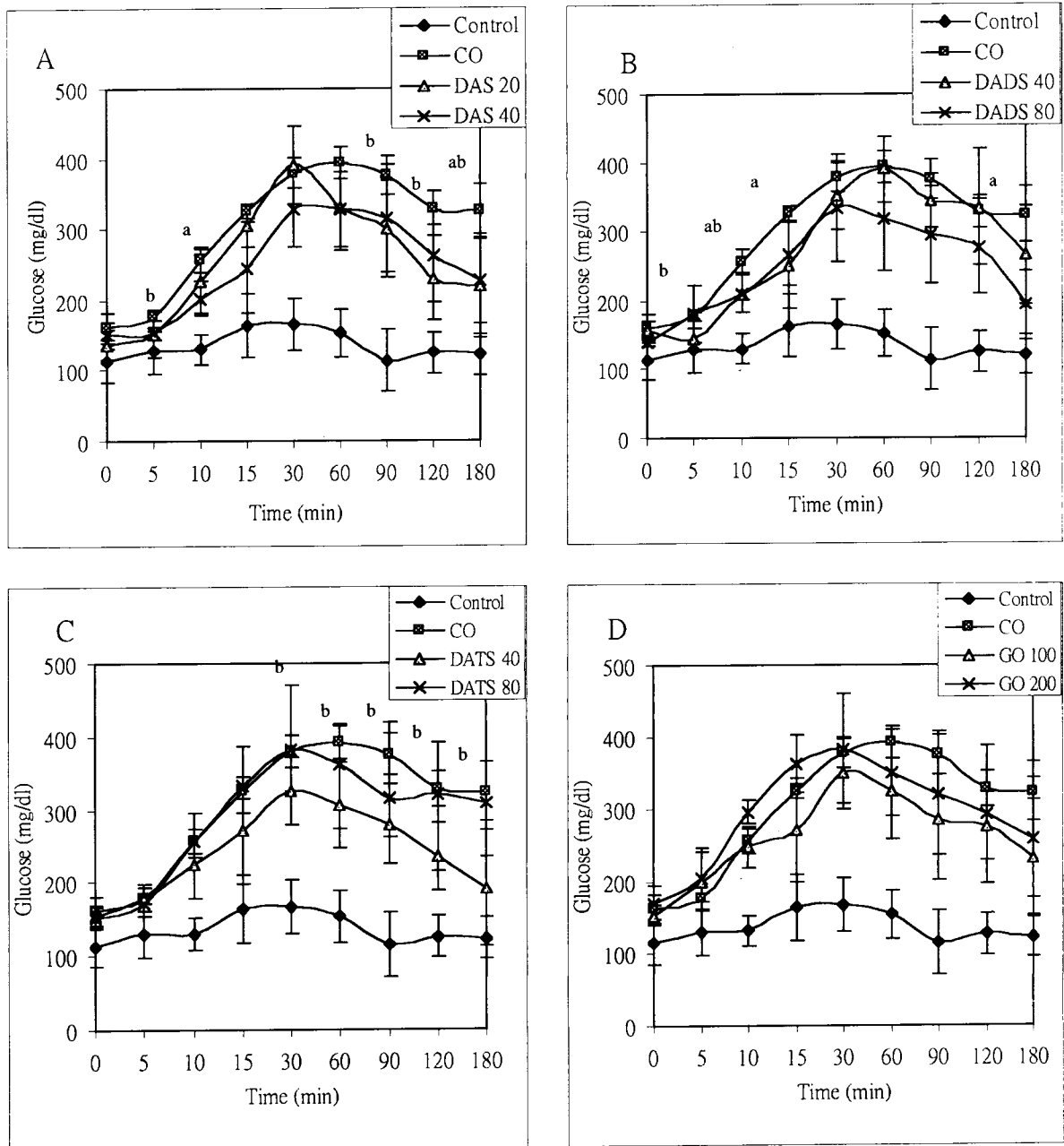


圖 3. 控制組大鼠與以 STZ 誘發糖尿病並灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 灌食之大鼠在灌食後第二週 OGTT 期間之血糖變化

Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20、DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20、DAS 40 mg/kg BW, DADS 40、DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40、DADS 80 mg/kg BW, DATS 40、DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40、DATS 80 mg/kg BW, GO 100、GO 200-糖尿病+灌食 GO 100、GO 200 mg/kg BW; 數據表示方式為平均值±標準差; 樣本數 4-6; 資料以 Independent-Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。^a表示高劑量組與 CO 組有顯著差異。^b低劑量組與 CO 組有顯著差異。(p < 0.05)

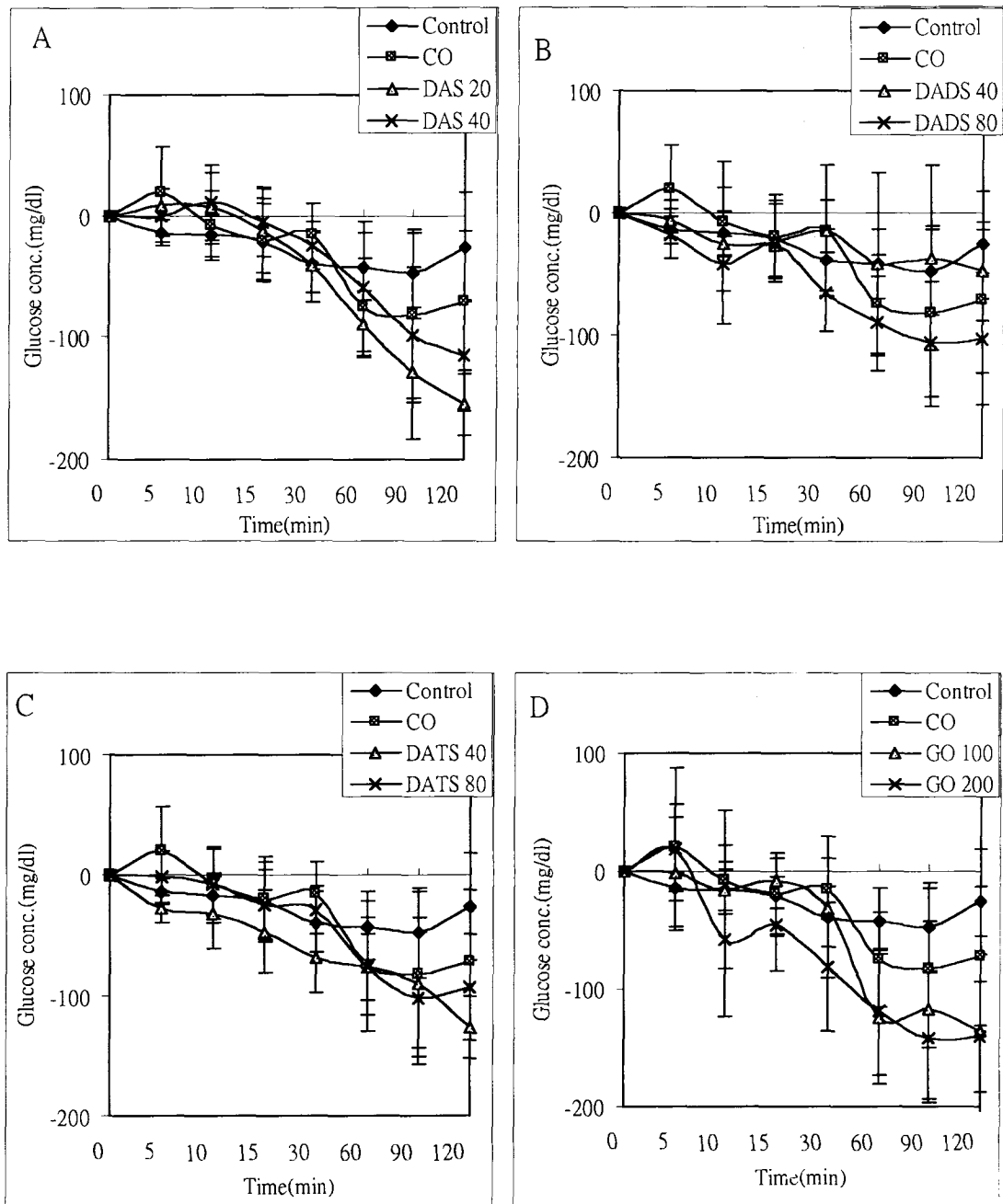


圖 5. 控制組大鼠與以 STZ 誘發糖尿病及灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 之大鼠在灌食後第十天胰島素耐受性測試(ITT)期間血糖之增減情形 Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20、DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20、DAS 40 mg/kg BW, DADS 40、DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40、DADS 80 mg/kg BW, DATS 40、DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40、DATS 80 mg/kg BW, GO 100、GO 200-糖尿病+灌食 GO 100、GO 200 mg/kg BW;數據表示方式為平均值±標準差;樣本數 4-6;資料以 Independent-Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。^a表示高劑量組與 CO 組有顯著差異。^b低劑量組與 CO 組有顯著差異。(p<0.05)

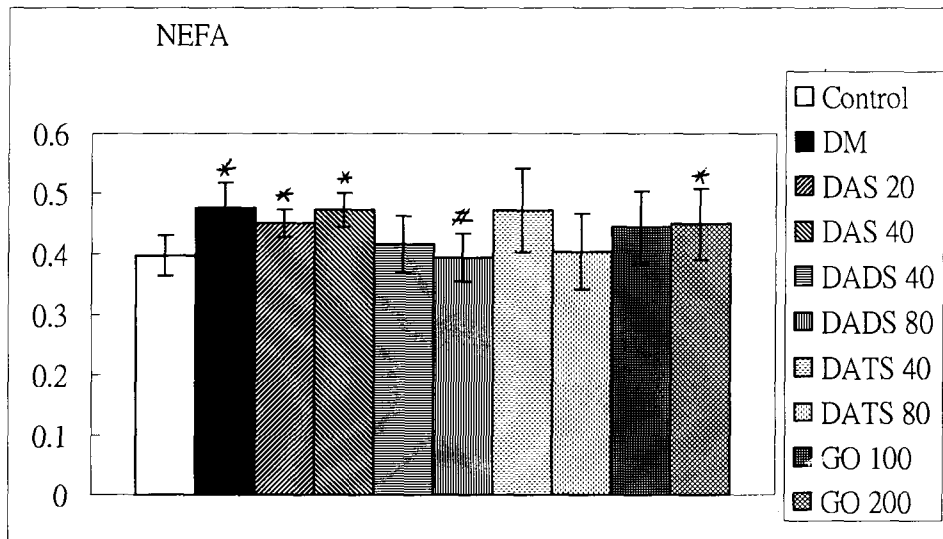
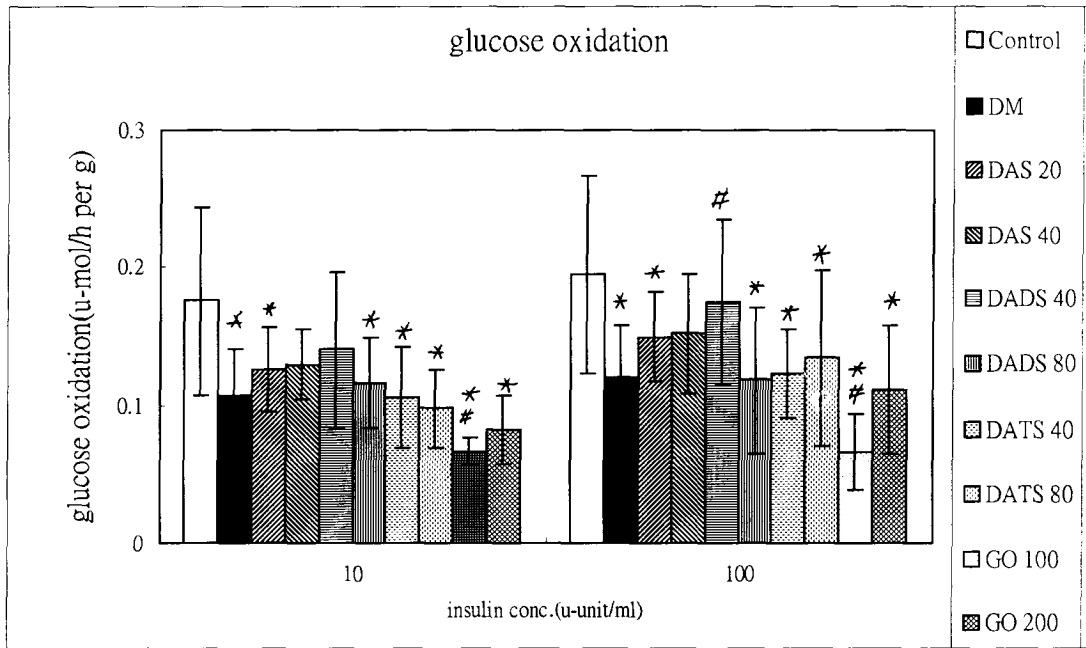
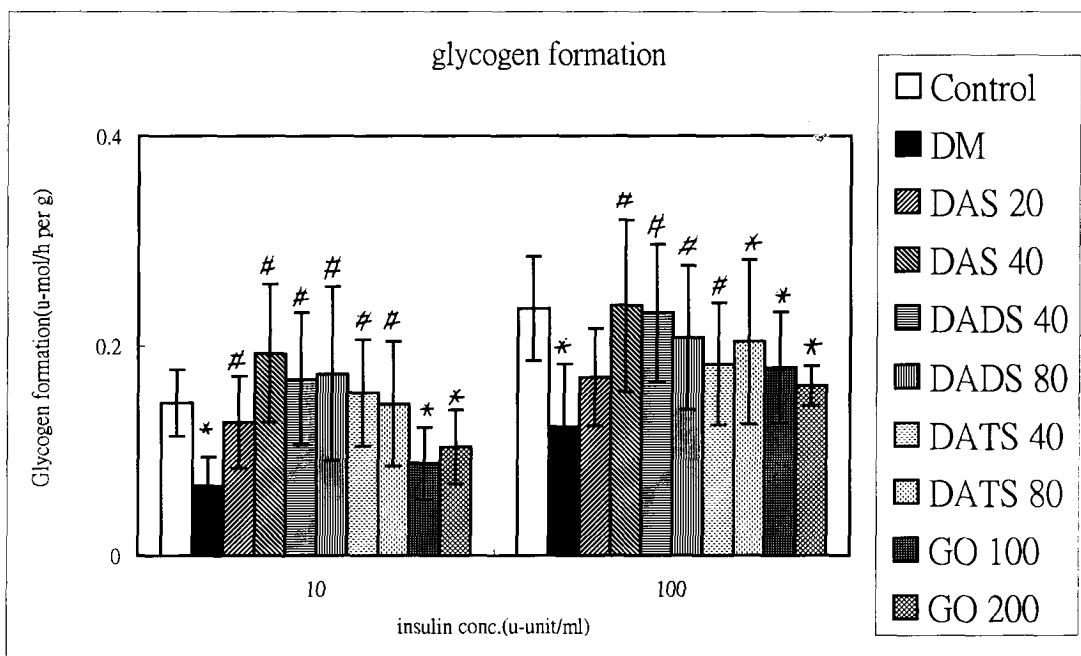


Fig 6. 正常大鼠與以 STZ 誘發糖尿病大鼠並灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 灌食之大鼠在灌食後第二週空腹血中游離脂肪酸之濃度
Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20、DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20、DAS 40 mg/kg BW, DADS 40、DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40、DADS 80 mg/kg BW, DATS 40、DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40、DATS 80 mg/kg BW, GO 100、GO 200-糖尿病+灌食 GO 100、GO 200 mg/kg BW;數據表示方式為平均值±標準差;樣本數 4-6;資料以 Independent-Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。*表示與 Control 組有顯著差異。#表示與 CO 組有顯著差異(p<0.05)

(a)



(b)



(c)

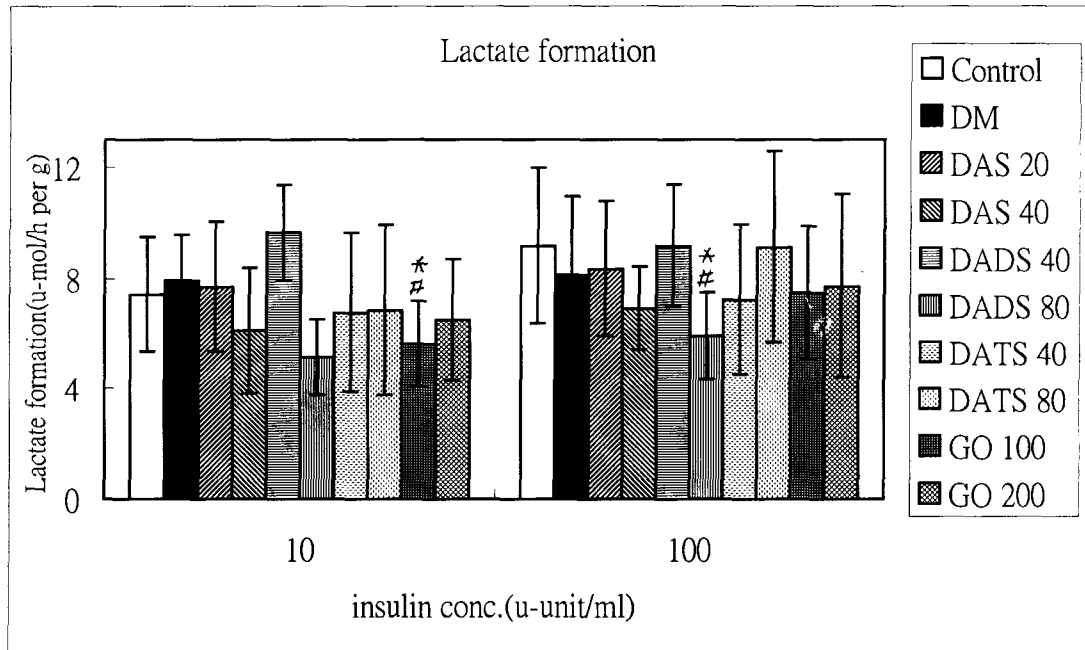


圖 7.控制組大鼠與以 STZ 誘發糖尿病及灌食載劑 CO 或不同劑量 DAS、DADS、DATS 與 GO 之大鼠骨骼肌在 10 或 100 μ unit/ml 胰島素存在時對(a)葡萄糖之二氧化碳代謝率(b)肝醣生成量(c)乳酸生成量之影響。

Control-控制組, CO-糖尿病+灌食載劑 CO, DAS 20, DAS 40-糖尿病+灌食 DAS 20, DAS 40 mg/kg BW, DADS 40, DADS 80-糖尿病+灌食 DADS 40, DADS 80 mg/kg BW, DATS 40, DATS 80-糖尿病+灌食 DATS 40, DATS 80 mg/kg BW, GO 100, GO 200-糖尿病+灌食 GO 100, GO 200 mg/kg BW; 數據表示方式為平均值 \pm 標準差; 樣本數 8-12; 資料以 Independent -Sample t-Test 分析組間是否有顯著差異。*表示與 Control 組有顯著差異。#表示與 CO 組有顯著差異($p < 0.05$)